

A szöveti angiotenzinkonvertáló enzim szerepe a cardiovascularis betegségekben

Mohácsi Attila, Lizanecz Erzsébet, Édes István, Czuriga István

ROLE OF TISSUE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók alkalmazásának patobiológiai célja a keringésben, valamint a szövetekben az angiotenzinkonvertáló enzim gátlása és a lokális nitrogén-monoxid és angiotenzin II egyensúlyának helyreállítása.

A szöveti angiotenzinkonvertáz-gátlás klinikai jelentőségét, cardiovascularis szempontból igen magas (HOPE) és alacsony rizikójú (EUROPE), szívelégtelenség klinikai tüneteit nem mutató betegcsoportokban egyaránt igazolták. A ramipril és a perindopril csökkentette a cardiovascularis mortalitást, valamint a myocardialis infarctus és a sikeres újraélesztéssel végződött szívmegállás kombinált kockázatát.

Az egyes szerek szöveti angiotenzinkonvertáz-gátló hatását tekintve farmakokinetikai és genetikai különbségek mutathatók ki, amelyek befolyásolhatják e szerek kardioprotektív tulajdonságát. Ennek igazolására további, nagy esetszámú, megfelelően tervezett klinikai vizsgálatok elvégzésére van szükség.

**szöveti angiotenzinkonvertáz,
angiotenzinkonvertáz-gátló,
cardiovascularis prevenció**

The pathobiological aim of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor is to restore the balance between nitrogen-monoxide and angiotensin II due to inhibition of blood and tissue angiotensin converting enzyme.

The clinical consequences of the inhibition of tissue angiotensin converting enzyme in patients with additionally high (HOPE) and low (EUROPA) cardiovascular risk without left ventricular dysfunction has already been demonstrated. Ramipril and the perindopril reduce the risk of combined end-point of these trials such as cardiovascular mortality, reinfarction and resuscitated sudden cardiac death.

However, pharmacological and genetic differences in blocking of tissue angiotensin converting enzyme may influence the cardioprotective effect of various angiotensin converting enzyme inhibitors. Thus new, well-designed, controlled clinical trials are needed to determine the role of angiotensin converting enzyme inhibitor with different tissue angiotensin converting enzyme affinity in cardiovascular disease.

**tissue angiotensin converting enzyme,
angiotensin converting enzyme inhibitors,
cardiovascular prevention**

dr. Mohácsi Attila (levelező szerző/correspondent): Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház, Belgyógyászati, Kardiológiai Osztály/Sopron County Erzsébet Hospital, Department of Internal Medicine and Cardiology;

H-9400 Sopron, Győri u. 15. E-mail: mohacsi@sopkorh.elender.hu

dr. Lizanecz Erzsébet, dr. Édes István: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet/Debrecen University, Health and Medical Centre, Institute of Cardiology; Debrecen

dr. Czuriga István: Városi Kardiológiai Járóbeteg Gondozó Intézet/ Cardiological Outpatient Department; Debrecen

Érkezett: 2004. július 30. Elfogadva: 2004. november 9.

Régóta ismert, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) jelentős szerepet játszik a vérnyomás és a folyadék-, elektrolit-háztartás szabályozásában, valamint a magas vérnyomás, egyes vesebetegségek és a kongesztív szívelégtelenség kialakulásában is, de a szöveti angiotenzin II felfedezése új megvilágításba helyezte a RAAS szerepét. Ismertté vált, hogy a keringő angiotenzin II, hemodinamikai és renális hatásai mellett, lokális hatással is rendelkező, biológiailag aktív peptid, amely befolyással van az endothelium és a simaizomsejtek működésére, és ezzel kulcsszerepet játszik számos vascularis kórkép kialakulásában. A nagy klinikai vizsgálatokban, a szívelégtelenségben szenvedő betegek alcsoportjában az eredmények analízise alapján megállapították, hogy az ischaemiás szívbetegség szövődményei (akut myocardialis infarctus, hirtelen halál) angiotenzinkonvertáz-gátló (ACE-gátló) alkalmazásával is megelőzhetőek, és ez a hatás, részben, független a szer vérnyomáscsökkentő tulajdonságától. Akut myocardialis infarctus után kialakult balkamra-diszfunkcióban az ACE-gátló kezelés nemcsak a szívelégtelenséggel összefüggésbe hozható mortalitást és morbiditást, hanem a reinfarktus kockázatát is szignifikáns mértékben csökkenti. A SOLVD és a SAVE vizsgálatban a myocardialis infarctus relatív rizikójának (RR) csökkenése 24%-os, a SMILE vizsgálatban 37%-os volt, a TRACE vizsgálatban pedig a hirtelen halál kockázata is csökkent 25%-kal (1–5). A reinfarktus kockázatának csökkenése nagyobb mértékű volt, mintha azt csak a vérnyomáscsökkentő hatás eredményezte volna, ezért feltételezhető, hogy az ér védelmében, a hemodinamikai hatás mellett, a lokális, úgynevezett szöveti ACE-gátlásnak is szerepe van. A szöveti ACE felfedezése számos klinikai, az ischaemiás események prevenciójának igazolására irányuló vizsgálat elindítását eredményezte, amelyeket az alábbiakban röviden összefoglalunk.

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók szív- és érrendszeri védőhatásának klinikai bizonyítékai

Az AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) vizsgálatban posztinfarktusos betegekben a ramipril nem befolyásolta a stroke vagy a reinfarktus előfordulási arányát, hasonlóan a QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) tanulmányhoz, ahol 20 mg quinapril, placebóval összehasonlítva, nem csökkentette az első ischaemiás eseményig eltelt időt, valamint az ischaemiás események számát (38%) ($p=0,6$) (6). A kezelt és kezeletlen betegek csoportjai között nem volt statisztikailag értékelhető különbség a korai és késői major cardiovascularis események (MACE) számában és az összetett halálozásban sem. Viszont a quinapril hatására, a placebokezeléshez képest, csökkent az újonnan kialakult koszorúér-szűkületek száma (79 a quinapril- vs. 114 a placebo csoportban, $p=0,018$) (7). A QUO VADIS (Effects of QUinapril On Vascular ACE and Determinants of ISchaemia) vizsgálatban, elektív koszorúér-

műtetre (coronary artery bypass grafting: CABG) előjegyzett betegeknek, a műtét előtt egy hónappal elkezdett, napi 40 mg quinapril szignifikánsan csökkentette az összes ischaemiás epizód számát (három vs. 11 epizód, $p=0,002$). Ezzel szemben a QUASAR (Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction) tanulmányban ($n=177$) a 40 mg quinapril sem nyolc, sem 16 hét után nem befolyásolta terhelés során az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig, az angina megjelenéséig eltelt, valamint az összes terhelési időt, a Holter-felvétel alatt az ischaemiás epizódok számát, a teljes ischaemiás terhelést és az angina, Seattle Angina kérdőív alapján meghatározott súlyosságát. Az ACE-gátlókkal foglalkozó kisebb esetszámú, egymásnak ellentmondó tanulmányok eredményei után mérőföldkönek tekinthető a HOPE vizsgálat (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), amelyben a kellően nagy esetszám ($n=9541$) megfelelő statisztikai erőt képviselt ennek az ellentmondásnak a feloldásához. A vizsgálat nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebóval kontrollált, prospektív tervezésű volt. Célja, hogy megállapítsák: a ramiprilkezelés, valamint a természetes antioxidáns E-vitamin hogyan befolyásolja a cardiovascularis halálozást, a stroke és a myocardialis infarctus gyakoriságát, olyan magas cardiovascularis rizikójú betegeknek, akiknél nem mutatható ki szisztolés diszfunkció, illetve anamnézisükben nem szerepel keringési elégtelenség (8). A vizsgálatba 55 évesnél idősebb, ischaemiás szívbetegségben szenvedő [egy hónappal régebb óta fennálló angina pectoris, myocardialis infarctus, CABG, PTCA (percutan transluminális coronaria angioplastica) az anamnézisben], egy hónappal régebben stroke-on átesett, perifériás érbetegségben szenvedő, diabeteses betegeket vontak be, akiknél ezenfelül legalább még egy rizikófaktort ki lehetett mutatni (1. táblázat). A vizsgálat primer végpontjait a cardiovascularis halálozás, a myocardialis infarctus gyakorisága, stroke, a fenti végpontok közös gyakorisága képezték. Szekunder és egyéb végpontok gyanánt a következőket vizsgálták: összhálózás, a revascularizációk gyakorisága, hospitalizáció keringési elégtelenség, instabil angina pectoris miatt, diabeteses komplikációk, új diabetes kialakulásának gyakorisága, szívmegeállás előfordulása, angina súlyosbodása, keringési elégtelen-

1. TÁBLÁZAT

A HOPE (ramipril versus placebo) vizsgálatba bevont betegek legfontosabb adatai a randomizációkor

Átlagéletkor	65,9 év
Nők aránya	26,7%
Hypertoniás betegek aránya	46,5%
Korábbi myocardialis infarctus	52,8%
Stroke, illetve TIA	10,8%
Perifériás érbetegség	43,4%
Diabetes mellitus (1-es vagy 2-es típusú)	38,4%

TIA: tranzienis ischaemiás attack

2. TÁBLÁZAT

A HOPE (ramipril versus placebo) tanulmány legfontosabb eredményei

Primer végpontok	Relatívrizikó-csökkenés	p-érték
Cardiovascularis halálozás	26%	p<0,001
Myocardialis infarctus	20%	p<0,001
Stroke	32%	p<0,001
Közös végpont	22%	p<0,001

3. TÁBLÁZAT

A HOPE (ramipril versus placebo) tanulmányban szignifikáns különbségeket mutató szekunder végpontok

Szekunder és egyéb végpontok	Relatívrizikó-csökkenés	p-érték
Összhalálozás	16%	p=0,005
Revascularizációk	15%	p=0,002
Cardiac arrest	38%	p=0,02
Keringési elégtelenség kialakulása	23%	p<0,001
Diabetes kialakulása	34%	p<0,001
Diabeteses szövődmények	16%	p=0,03
Angina súlyosbodása	11%	p=0,004

ség kialakulásának gyakorisága. A betegek a gyógyszeres kezelést az alábbi protokoll szerint kapták: ramipril vagy placebo: 2,5 mg egy héti, 5 mg három héti, 10 mg tartósan; E-vitamin vagy placebo: 400 NE naponta. Az átlagos követési idő 4,5 év volt. A ramiprillal kezelt csoportban valamennyi primer végpont közös végpontja, illetve a végpontok külön-külön is szignifikáns mértékben csökkentek (2., 3. táblázat). Az E-vitamin nem befolyásolta a végpontok alakulását, nem lehetett preventív hatást igazolni. Különös jelentőségű a diabeteses betegek csoportja, ahol a ramipril nemcsak a cardiovascularis, hanem a diabeteses végpontok gyakoriságát is szignifikánsan csökkentette. A ramiprillal kezelt betegek között az újonnan diagnosztizált cukorbetegség gyakorisága jelentősen csökkent. A vizsgálatba bekerült betegek vérnyomásának átlaga 139/79 Hgmm volt. A tanulmány protokollja szerint alkalmazott ramiprilkezelés átlagosan 3,3 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást. Ettől a stroke gyakoriságának körülbelül 13%-os és a myocardialis infarctus 5%-os csökkenése lenne várható. Ezzel szemben a vizsgálatban a stroke gyakorisága 32%-kal, a myocardialis infarctus gyakorisága 21%-kal csökkent. Ez a többszörös különbség csak úgy magyarázható, ha feltételezzük, hogy a ramiprilnek direkt kardioprotektív hatása is van.

Az EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) vizsgálatba 18 évnél idősebb, optimá-

san kezelt, stabil állapotú, alacsony rizikójú, szívelégtelenségben nem szenvedő, ischaemiás szívbetegeket vontak be. A beválasztási kritériumok akkor teljesültek, ha a betegnél három hónapnál régebben myocardialis infarctus zajlott le; hat hónapot megelőzően PTCA-t vagy CABG-t végeztek; koronarográfiás vizsgálat során 70%-ot meghaladó szűkületet mutattak ki legalább egy nagy coronariaágon; típusos mellkasi fájdalom esetén, ha a noninvaszív vizsgálatokkal – terheléses EKG, stressz-echokardiográfia vagy a szívizom perfúziós SPECT-vizsgálata – ischaemiás eredetet lehetett bizonyítani. A 8 mg perindoprilt vagy placebót kapók csoportjaiba 12 218 beteget randomizáltak [átlagéletkor 60 év (24–90); férfiak aránya: 85%]. Az átlagos követési idő 50,4 hónap volt. A vizsgálat primer összetett végpontja a cardiovascularis mortalitás, a nem fatális akut myocardialis infarctus, és a sikeres resuscitációval kezelt szívhalál volt. A kezelés hatására a vérnyomáscsökkenés 5 Hgmm volt, illetve 2 Hgmm a placebo csoportban. A perindoprillal kezelt csoportban az elsődleges végpont gyakorisága 8% volt szemben a placebo csoportban észlelt 9,9%-kal, ami 20%-os relatívrizikó-csökkenést (RR) (p=0,0003; 95% CI 9–29) és 1,9%-os abszolút rizikó-csökkenést jelentett. A szívelégtelenség miatt hospitalizáltak száma szignifikánsan – 39%-os RR-csökkenés – csökkent. Az észlelt antiischaemiás effektus a perindopril kedvező hemodinamikai hatásán túl szöveti ACE-gátló tulajdonságával, ezáltal kedvező vascularis hatásával magyarázható (9), (4. táblázat).

E két, nagy esetszámú tanulmány alapján a cardiovascularis szempontból igen magas (HOPE) és az alacsony rizikójú (EUROPA), szívelégtelenség klinikai tüneteit nem mutató betegcsoportokban az ACE-gátlók csökkentették a cardiovascularis mortalitást, a myocardialis infarctus és a sikeres újraélesztéssel végződött szívmegállás kombinált kockázatát. Az ACE-gátlók ezen új tulajdonsága a szöveti ACE-gátlással hozható összefüggésbe.

A szöveti ACE-gátlás kedvező patobiológiai hatásmechanizmusának bemutatása előtt szükséges röviden áttekinteni a normális endothelium működését.

4. TÁBLÁZAT

Az ischaemiás események megelőzésére végzett klinikai tanulmányok összefoglalása

Klinikai vizsgálat neve	Esetszám	Gyógyszer	Antiischaemiás hatás
AIRE	1986	ramipril	–
QUIET	1750	quinapril	–
QUO-VADIS	149	quinapril	+/-
QUASAR	336	quinapril	–
HOPE	9541	ramipril	+++
EUROPE	12218	perindopril	+++

–: semleges, +/-: nem szignifikáns, +++: erősen szignifikáns különbség

Endothelium

Az endothelium a vér számára tromboerezisztens felület, makromolekuláris barrier, szabályozza a vascularis tónust, a véralvadást, a sejtnövekedést és az apoptózist, befolyásolja a leukocytamigrációt. A vascularis tónust a vasodilatator (nitrogén-monoxid) és a vasoconstrictor (angiotenzin II) erők egyensúlyának biztosítása révén tartja fenn. A vascularis funkció szabályozásában kulcsszerepet tulajdonítunk a vasodilatator és thrombocytá-aggregáció-gátló tulajdonságú nitrogén-monoxidnak, ami a simaizomsejtek migrációjának és növekedésének endogen inhibitora (10). Az endothelium sérülése vagy aktiválódása megváltoztatja a sejtek normális szabályozó működését, és endotheldiszfunkció kialakulásához vezet.

Endotheldiszfunkció

Az endotheldiszfunkció során a relaxációt és a kontrakciót előidéző faktorok, a pro- és antikoaguláns mediátorok, valamint a proliferatív és antiproliferatív erők egyensúlyzavara alakul ki. A nitrogén-monoxid csökkent termelődése vagy fokozott oxidatív stressz indukálta katabolizmusa következtében az értónus fokozódik (11). A lokálisan felszabaduló mediátorok (például a citokinek, kemokinek, adhézis molekulák) hatására gyulladásos folyamatok indulnak el az érfalban. Felbomlik a plazminogénaktivátor (tPA) és -inhibitor (PAI-1) közötti egyensúly, ami thromboticus folyamatok beindítását eredményezi. Fokozódik a reaktív oxigénspeciesek (ROS) termelődése (H_2O_2 , szabad oxigéngyökök), ami oxidatív LDL-koleszterin képződéséhez, a redoxszenzitív gének [mint például a monocytá-kemotaktikus fehérje (MCP-1), a leukocytáadhézis molekula, a VCAM (vascularis sejtadhézis molekula), ICAM (intracelluláris adhézis molekula)] expresszáldásához vezet (12). Fokozódik a nukleáris faktor (NF) κ B termelése, amely elősegíti, a proinflammatorikus gének aktiválásán keresztül, a leukocyták és az érfal interakciójának kialakulását és a mononukleáris sejtek subendothelialis térbe vándorlását (13). A monocyták makrofágokká alakulnak át, ezekből, az oxidált LDL-koleszterin felvételével, habos sejtek lesznek, létrehozva ezáltal az úgynevezett „fatty streak” jelenséget, amely az atherosclerosis korai

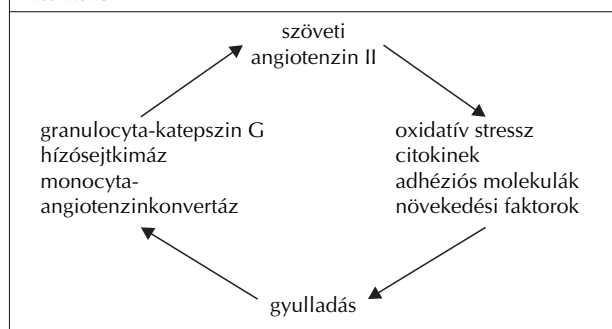
makroszkópos jele. A humán és experimentális atheroscleroticus plakkban fokozott ACE-expresszió és angiotenzin II mutatható ki (14–16). Immunfluoreszcens vizsgálatokkal az atheroscleroticus plakkon belül az ACE, az angiotenzin II és receptoraik lokalizációja azonos a gyulladásos eredetű sejtekkel (17). Ez arra utal, hogy a mononukleáris eredetű sejtekből felszabaduló proteázok, mint például az ACE, a katepszin G, a kimáz fokozzák az angiotenzin I angiotenzin II-vé alakulás folyamatát (18, 19). A lokális angiotenzin II-termelés mellett a módosított vagy oxidált LDL-koleszterin aktiválta makrofágokban, a felszíni sejtmembránban az ACE-expresszió fokozódása figyelhető meg, ami pozitív feedback-mechanizmus kialakulását teszi lehetővé (1. ábra). A szöveti ACE és az atheroscleroticus plakkban termelődő angiotenzin II következménye a magas lokális angiotenzin II-koncentráció.

Az angiotenzin II közvetlen vascularis hatásai

A vasoconstrictor tulajdonságú angiotenzin II stimulálja a NADH/NADPH oxidázrendszert, ezen keresztül a reaktív oxigénspeciesek termelését, fokozza az MCP-1 mRNS-ének expresszióját a monocytákban és a simaizomsejtekben (20) (5. táblázat). Elősegíti a simaizomsejtek fenotipikus átalakulását, fokozza az adhézis molekulák, például a VCAM expresszióját, az IL-6 (interleukin) és TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) termelését, aktiválja a NF- κ B-t (21–24). Az angiotenzin II-nek kulcsszerepe van a vasculatura átépülésében (remodelling) is, az autokrin növekedési faktorok (thrombocytá eredetű növekedési faktor, fibroblastnövekedési faktor, inzulinszerű növekedési faktor, transzformáló növekedési faktor β -1) indukciója révén (25–27). Másrésről befolyást gyakorol a simaizomsejtek migrációjára, az extracelluláris mátrix szerkezetére, illetve csökkenti a simaizomsejtek apoptózist (28–30). Az angiotenzin II befolyásolja a fibrinolízis és a véralvadási rendszer egyensúlyát azáltal, hogy fokozza a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) termelését, másrésről a bradikinin degradációján keresztül – ami a szöveti plazminogénaktivátor (tPA) potens stimulátora – csökkenti a tPA-termelést. A szöveti ACE és az angiotenzin II fibrinolitikus rendszerre gyakorolt hatása prothromboticus állapotot idéz elő (31–34). Hisztológiai vizsgálatok alapján a szöveti ACE és az angiotenzin II a plakk széli részén akkumulálódik, ahol a leggyakrabban alakul ki plakkruptura, ezért feltételezhető, hogy az angiotenzin II-nek szerepe van az akut ischaemiás szövődmények létrehozásában is (35). Az angiotenzin II aktiválja a szöveti metalloproteinázt, ami az extracelluláris mátrix degradációja révén gyengíti a plakk stabilitását, s így a fokozott felszíni nyíróerők hatására könnyebben megreped. Ennek alapján az angiotenzin II lokális hatású mediátornak tekintendő, amely a vasculatura átépülésében, a plakk-képződésben, valamint az ischaemiás szövődmények kialakulásában

1. ÁBRA

Az angiotenzin II indukálta pozitív feed-back-mechanizmus



egyaránt szerepet játszik, azért annak lokális, a szöveti ACE-n keresztüli gátlása a klinikai gyakorlatban nagy jelentőséggel bír.

A szöveti angiotenzinkonvertáló enzim jelentősége a kezelés szempontjából

Az ACE fehérje, amely két katalitikusan aktív, úgynevezett N- és C-terminálisból áll. A plazmamembránhoz a hidrofil tulajdonságú C-terminális-láncon keresztül kapcsolódik, amit egy karboxipeptidáz-enzim, a 663-Arg és 664-Ser helyen, az N-terminálisához közel, két fragmentumra hasít. A szöveti, vagyis a plazmamembránhoz kötött fragmentumnak nagyobb szerepe van a vasoconstrictor válasz kialakításában, mint a szolúbilis vagy keringő, a membránról leváló N-terminális résznek. Knock out egerekben kimutatták, hogy ha az ACE-fehérje csak N-terminális részből áll, az állatok képtelenek a normális vérnyomás fenntartására és hypotóniáská válnak.

Míg a különböző ACE-gátlók a keringő ACE-gátlás időtartamában térnek csak el egymástól, addig a szöveti ACE gátlása tekintetében az egyes ACE-inhibitorok között jelentős különbségek észlelhetők. Az ekvipotens dózisban alkalmazott ACE-inhibitorok (azonos mértékű plazma-ACE-aktivitás csökkentéséhez szükséges dózis) szöveti ACE-gátló hatása ugyanis függ attól, hogy a molekula milyen erősen kötődik az ACE C-terminális végéhez, függ a disszociáció kinetikájától, valamint a molekula szöveti penetrációjától, lipofilitásától. Az egyszeri per os adott enalapril után öt órával a plazma-ACE csaknem komplett (körülbelül 90%-os) gátlása ellenére a szöveti ACE-aktivitásban körülbelül 10%-os csökkenés mutatható ki, míg a quinapril ekvipotens dózisu alkalmazása után a szöveti ACE-aktivitás csökkenésének mértéke eléri a 62%-ot, és ez a quinapril szelektív szöveti ACE-gátló hatása mellett szól. A trandolapril az enalaprilhoz hasonló molekulaszervezetű, azonban az egyik prolyloldallancot egy sokkal lipofilabb oldalláncsal (indolinkarboxilsav) helyettesítették, ami által a trandolapril szöveti penetrációja körülbelül a három-négyszeresére növekedett. Ennek köszönhetően a trandolapril kiválasztásának felezési ideje megnő, ez eredményezi az erős, mintegy tízszeres ACE-gátló hatást. Ez magyarázza, hogy a vascularis ACE-aktivitás csak lassabban tér vissza trandolaprilkezelés után, mint más ACE-gátló alkalmazásakor. Ez ismét az egyes ACE-inhibitorok közötti különbségre hívja fel a figyelmet.

A szöveti angiotenzinkonvertázsintet befolyásoló egyéb tényezők

A szöveti ACE-gátlás mértéke az ACE-inhibitorok farmakokinetikáján kívül függ a lokális ACE koncentrációjától is. Az ACE-t kódoló gén I-D (insertiós)

5. TÁBLÁZAT

Az angiotenzin II közvetlen vascularis hatásai

Vascularis hatás	Következmény
Vasoconstrictio	Ang II 1-es típusú receptor stimulálása Endothelin- és norepinephrin-felszabadulás NO-bioaktivitás csökkenése és peroxinitrát-termelés fokozódása
Inflammatio	NADH/NADPH oxidáz aktivitásfokozódása, szuperoxid-anion-termelődés növelése, MCP-1-, VCAM-, TNF- α -, IL-6-képződés fokozódása Monocyta, makrofágok aktiválása
Remodelling	Simaizomsejt migráció, hypertrophia és replicatio PDGF-, bFGF-, IGF-1-, TGF- β -expresszió fokozódása Mátrix glikoprotein és metalloproteináz képződése
Trombózis	PAI-1-szintézis fokozása TPA/PAI-1 arány befolyásolása Trombocytaadhézió és -aggregáció fokozódása

Ang II: angiotenzin II, bFGF: b-fibroblast eredetű növekedési faktor IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-1, IL-6: interleukin-6, MCP-1: monocyta kemotaktikus peptid, NO: nitrogén-monoxid, PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor-1, PDGF: trombocyta eredetű növekedési faktor, TGF- β : transzformáló növekedési faktor- β , TNF- α : tumornekrózis-faktor- α , tPA: szöveti plazminogénaktivátor, VCAM: vascularis sejt adhéziós molekula

deletiós) polimorfizmusának következtében a szérumszint és a szöveti ACE-koncentráció széles határok között ingadozik, ennek megfelelően a szérumszint és a szöveti angiotenzin II-szint is eltérő. Az ACE-t kódoló gén 21 Kb nagyságú 26 exonból és 25 intronból áll, a humán genom 17q23 locusán található. Attól függően, hogy a 16. intronban van-e vagy sem egy 287 bázispárnyi DNS-fragmentum, két allélt különböztetjük meg. Ha jelen van, úgy insertiós (I), ha nincs, úgy deletiós (D) allélról beszélünk, amelyek II, DD homozigóta vagy ID heterozigóta genotípust eredményeznek. Mivel az allélok additív hatásúak a plazma- és a szöveti ACE-szinteket tekintve, az ACE- és ezáltal az angiotenzin II-szint a homozigóta II-genotípusban a legacsonyabb, a DD-genotípusban a legmagasabb. II homozigótákkal összehasonlítva az ID heterozigótákban átlagosan 31%-kal, a DD-homozigótákban 58%-kal nagyobb az ACE-aktivitás.

Megállapítható, hogy a szöveti ACE-gátlás mértéke az alkalmazott ACE-inhibitor farmakokinetikai tulajdonságai, szöveti ACE-affinitása, a disszociációs konstans és a molekula lipofilitása mellett a genetikai determináltságtól is függ.

Az ACE-gátlók rutinszerű adása ischaemiás szívbetegségben, hypertonia indikációja nélkül is, terjedőben van.

A szöveti angiotenzinkonvertázgátló hatás kimutatása kísérletes körülmények között

Az egyes ACE-inhibitorok közötti, a szöveti ACE-gátlás tekintetében mutatkozó különbségek kísérletes körülmények között történő igazolására az angiográfia mellett alkalmas a *Celermajer* és munkatársai által javasolt noninvazív, úgynevezett áramlás indukálta vasodilatatio meghatározása is, amelyet nagy felbontású ultrahangkészülékkel határozunk meg. Az áramlásfüggő vasodilatatio mértékét százalékos, FMD-értékben (flow mediated dilatation) fejezzük ki. Kielégítő endothelműködésre utal, ha az alkar leszorítását követő reaktív hyperaemia >5% vasodilatatiót eredményez, míg kóros endothelfunkció jele a vasodilatatio meghatározott mértékének elmaradása.

A TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) vizsgálatban, koszorúér-betegekben hat hónapos quinaprilkezelés hatására normalizálódott az endothelfunkció, ezt az intracoronariásan alkalmazott acetyl-kolin paradox vasoconstrictiót előidéző hatásának normalizálódásával bizonyították (36). Egy másik vizsgálatban, hyperlipidaemiás betegekben, hat hónapos lisinoprilkezelés hatására helyreállt a kézben a vasodilatációs válaszreakció. Hasonló eredményeket írtak le enalapril alkalmazása után is, itt az acetyl-kolin és bradikinin mediálta epicardialis és microvascularis vasodilatációs válasz normalizálódását figyelték meg. Állatkísérletes adatok szerint a plazma-ACE-gátlás tekintetében ekvipotens dózisban alkalmazott enalapril és quinapril (azonos, angiotenzin I-re vonatkoztatott, dózis-hatás görbe azonossága alapján) részlegesen, de azonos mértékben gátolta az aortocavalis söntműtéten átesett állatokban a bal kamra végdiasztolés nyomásának emelkedését, azonban csak a quinapril volt képes a balkamra-hypertrophia és -dilatatio kialakulását meggátolni (37). *Hornig* és munkatársai a quinaprilát intraarterialis infúziójával az endothelfunkció nagyobb mértékű javulását tapasztalták, mint enalapril adását követően (38). A BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) vizsgálatban koronarográfiával igazolt koszorúér-betegeken a quinapril, az enalapril, a losartan és az amlodipin endothelfunkcióra gyakorolt hatását vizsgálták. A tanulmányban a négy vasodilatator tulajdonságú gyógyszer közül egyedül a quinapril növelte az FMD-értéket a nyolchetes kezelés után (39).

A quinapril és az enalapril közötti különbséget, amely

az endotheldiszfunkció korrekciója terén mutatkozott, egyesek a magasabb szöveti affinitással és nagyobb gátlóhatással magyarázzák (40). Ennek ellentmondani látszik az a tény, hogy a nagy klinikai vizsgálatokban az enalapril nagyobb mértékű mortalitáscsökkenést eredményezett, mint azt a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatásából következtetni lehetett volna.

Összegzés

Megállapítható, hogy az ACE-inhibitorok, a klasszikus indikációk mellett (hypertonia, szívelégtelenség), a vasculatúrában képződő angiotenzin gátlása révén alkalmasak a szív- és érrendszeri ischaemiás szövődmények (myocardialis infarctus, hirtelen halál) megelőzésére is. Experimentális in vivo és in vitro megfigyelések alapján az ACE-gátlók érprotektív hatása az érfalban kialakuló fokozott ACE-expresszió gátlása és a magas angiotenzin II-koncentráció csökkentése révén jön létre. A lokális angiotenzin II direkt vascularis támadáspontú, képes az atheromaképződés minden fázisát befolyásolni. Elősegíti a plakk-képződés progresszióját, thrombogén miliőt hoz létre, felgyorsítja a plakkruptura kialakulását, ezen keresztül emeli az akut ischaemiára visszavezethető szövődmények számát. A fenti patofiziológiai megfontolások alapján az ACE-gátlók rutinszerű adása ischaemiás szívbetegségben, hypertonia indikációja nélkül is, terjedőben van, amennyiben adásuk nem kontraindikált. Az egyes ACE-inhibitorok között azonban a szöveti ACE-gátló tulajdonság tekintetében jelentős különbségek lehetnek, amit az egyes készítmények között lévő farmakokinetikai különbségen kívül a molekula affinitása a szöveti ACE-hoz és lipidoldékonysága is befolyásol. Kísérletes adatok szerint a nagyobb szöveti penetrációval és erősebb ACE-gátló tulajdonsággal rendelkező angiotenzinkonvertáz-bénítók eredményesebben alkalmazhatók az endotheldiszfunkció helyreállítására, mint a kevésbé lipofil, alacsonyabb szöveti affinitással rendelkező ACE-inhibitorok. Ennek azonban ellentmondani látszik a nagy esetszámú klinikai vizsgálatok eredménye (például a SOLVD tanulmány) ahol a mérsékeltebb szöveti affinitással rendelkező enalapril is a vérnyomáscsökkentő hatást meghaladó mértékben csökkentette a mortalitást és morbiditást. A szöveti ACE-gátlás klinikai jelentőségének megismerésére további, nagy esetszámú, randomizált, megfelelően kontrollált vizsgálat elvégzésére van szükség.

IRODALOM

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-301.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
3. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
4. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
5. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen J, Bagger H, Elsen P, Lyngborg K, et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhi-

6. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
7. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al for the QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058-63.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
9. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPE study). *Lancet* 2003;362:782-8.
10. Dubey RK, Jackson EK, Lüscher TF. Nitric oxide inhibits angiotensin II-induced migration of rat aortic smooth muscle cell: role of cyclic-nucleotides and angiotensin 1 receptors. *J Clin Invest* 1995;96:141-9.
11. Alexander RW. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-61.
12. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-8.
13. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of 1 kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF-kappa B. *J Biol Chem* 1995;270:14214-9.
14. Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1994;90:449-55.
15. Rakugi H, Wang D, Dzau VJ, Pratt RE. Potential importance of tissue angiotensin converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation* 1994;90:449-55.
16. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756-67.
17. Kitazono T, Padgett RC, Armstrong ML, Tompkins PK, Heistad DD. Evidence that angiotensin II is present in human monocytes. *Circulation* 1995;91:1129-34.
18. Snyder RA, Kaempfer CE, Wintroub BU. Chemistry of a human monocyte-derived cell line (U937): identification of the angiotensin 1-converting activity as leukocyte cathepsin G. *Blood* 1985;65:176-82.
19. Kinoshita A, Urata H, Bumpus M, Hussain A. Multiple determinants for the high substrate specificity of an angiotensin II-forming chymase from the human heart. *J Biol Chem* 1991;266:19192-7.
20. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8.
21. Rouet-Benzineb P, Gontero B, Dreyfus P, Lafuma C. Angiotensin II induces nuclear factor-kappa B activation in cultured neonatal rat cardiomyocytes through protein kinase C signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1767-78.
22. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kB activation, monocyte chemo-attractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:1532-41.
23. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-9.
24. Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999;84:695-703.
25. Hahn AW, Jonas U, Buhler FR, Resink TJ. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett* 1994;347:178-80.
26. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of PDGF A-chain and c-myc gene expression by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1419-24.
27. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;91:2268-74.
28. Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis: countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res* 1996;79:748-56.
29. Takagishi T, Murahashi N, Azagami S, Morimatsu M, Sasaguri Y. Effect of angiotensin II and thromboxane A₂ on the production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells. *Biochem Mol Biol Int* 1995;35:265-73.
30. Scott-Burden ST, Mackie EJ, Buhler FR. Angiotensin II induction of smooth muscle matrix synthesis in culture. *J Vasc Med Biol* 1991;3:271-6.
31. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.
32. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-73.
33. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest* 1995;96:2515-20.
34. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994;90:362-8.
35. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, Lark MW, Libby P. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis: implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1070-3.
36. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258-65.
37. Nakajima T, Yamada T, Setoguchi M. Prolonged inhibition of local angiotensin converting enzyme after single or repeated treatment with quinapril in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:102-7.
38. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2842-8.
39. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60-6.
40. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Harvey CM, DeForrest JM. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertension* 1989;2:294-306.